Münster.1933.№ 20 Phil. Diss.

Pharmaz. Chemie

Versuche zur Synthese der Agaricinsäure

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der philosophischen Doktorwürde der Philosophischen und Naturwissenschaftlichen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität zu Münster in Westfalen

vorgelegt von

Ullrich Klett

aus Berent (Westpreußen)

Tag der mündlichen Prüfung: 15. 11. 1929
Dekan: Herr Prof. Dr. Wätjen
Referent: Herr Prof. Dr. von Bruchhausen

Rocholsche Buchdruckerei W. Jahn, Soest
1932

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meinen lieben Eltern
in Dankbarkeit gewidmet!

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547410_0172

Theoretischer Teil.

Die Agaricinsäure wird aus dem Lärchenschwamm, Polyporus officinalis Fries, einem an Lärchenbäumen sitzenden Hutpilz gewonnen, der zu der Familie der Polyporaceen gehört und hauptsächlich in Rußland heimisch ist. Der halbkugelförmige Hut wird geschält und die Sporenschicht abgeschnitten, wobei ein schwammig-faseriges, gelblich-weißes Gewebe von erst süßlichem, dann bitterem Geschmack hinterbleibt, das etwa 50% Harz, Fruchtsäuren und Agaricinsäure enthält.

Dieser letzte, wichtige Bestandteil wurde im Jahre 1891 als Arzneimittel in die dritte Ausgabe des Deutschen Arzneibuches aufgenommen — und zwar unter dem Namen Agaricin —, wo es bis zum heutigen Tage seinen Platz behauptet, allerdings unter der Namensänderung Agaricinsäure. Es wurde als Mittel gegen Nachtschweiße besonders der Phthisiker erkannt und wird noch heute zu besagtem Zwecke von den Ärzten verordnet.

Die Gewinnung der Agaricinsäure geht nach Jahns so vor sich, daß man zerkleinerten Lärchenschwamm einige Male mit Alkohol von 90% auskocht, heiß filtriert und die alkoholischen Lösungen abdestilliert, bis die rückständige Flüssigkeit so viel wie der angewandte Lärchenschwamm wiegt. Nach dem Erkalten wird der hierbei entstandene Niederschlag abgepreßt, mit 10 Teilen 60%-igem Alkohol aufgekocht und wieder heiß filtriert. Nun läßt man das alkoholische Filtrat verdunsten und kristallisiert den Rückstand so oft aus absolutem Alkohol um, bis er sich klar in kaltem Ammoniak löst. Dann löst man ihn in siedendem Weingeist von 30% und saugt, sobald die Temperatur auf 50° gefallen ist, die auskristallisierte Säure ab, die silberglänzende Blättchen mit dem Schmelzpunkt 141°—142° aufweist.

Die Untersuchungen über die Bestandteile des Lärchenschwammes gehen schon bis in die Anfänge des vorigen Jahrhunderts zurück. Als erster erhielt die Agaricinsäure wohl Trommsdorff[1])

[1]) Berzelius, Lehrbuch der Chemie B 7, 443.

bei der Erforschung des Pilzes, der neben einem roten, bitter schmeckenden Harz einen in Weingeist schwer löslichen Teil fand, den er Pfeudowachs nannte. Den Namen Laricin erhielt der Körper dann später von Martius[2]), der ihm die Formel $C_{14}H_{24}O_4$ gab. Schoonbroodt[3]) nannte den Stoff Agaricin und erst Fleury[4]) gab ihm den Namen Agaricinsäure und die Formel $C_{16}H_{28}O_5$. Auch die Arbeiten Massings[5]) haben die Unklarheiten, die noch immer über diesen Körper herrschten, nicht zu beseitigen vermocht. Erst Jahns[6]) befaßte sich wieder genauer mit der Untersuchung dieses Stoffes und stellte fest, daß Martius, Schoonbroodt und Fleury wohl schon denselben Körper in den Händen gehabt haben. Nach seinen Angaben beträgt die Ausbeute an reiner Säure 14 bis 16 Prozent des Pilzes, während Fleury schon 18% gefunden haben will, wofür er aber nähere Belege nicht anführt. Weiterhin stellte Jahns noch im Lärchenschwamm 3%—5% eines indifferenten Körpers fest, dessen Schmelzpunkt er mit 271°—272° angibt neben 25%—30% eines amorphen roten Harzes, das wohl den purgierenden Teil des Schwammes einschließt. Dieser Forscher bezeichnete die Agaricinsäure als eine zweibasische, dreiatomige Säure, als ein Homologes der Apfelsäure mit dem Schmelzpunkt 138°—139°. Er nahm die Formel $C_{16}H_{30}O_5+H_2O$ an; seine Versuche erstreckten sich im allgemeinen auf die Darstellung und Analyse der Salze der Säure.

1886 nahm Schmieder[7]) die Untersuchung wieder auf. Er fand für die Agaricinsäure den gleichen Schmelzpunkt wie Jahns und bestätigte auch seine Formel:

$$C_{14}H_{27}(OH)\begin{matrix}COOH\\COOH\end{matrix} . H_2O$$

Er stellte den Aethyläther der Säure her, wodurch er den Beweis erbringen wollte, daß von den 5 Sauerstoff-Atomen in der Molekel der wasserfreien Säure sich 4 in Form von Carboxylgruppen befinden. Das fünfte Sauerstoffatom nahm er entweder

[2]) Buchners Repert. f. Pharm. 2. Reihe 41, 92.
[3]) Jahresberichte über die Fortschritte der Chemie 1864, 613.
[4]) Journal de Pharm. et de Chim. 11, 202
[5]) Arch. 206 (1875) 111.
[6]) Arch. 1883, 260.
[7]) Arch. 224, 661.

in Form einer Keto- oder Hydroxylgruppe an. Da der Körper mit Hydroxylamin kein Oxim lieferte, er aber durch Einwirkung von Essigsäureanhydrid eine Acetylverbindung ergab, bestätigte diese Reaktion das Vorhandensein der Hydroxylgruppe.

Später stellten dann Siedler und Wintzheimer[8]) den Aethylester der Agaricinsäure dar, dessen Schmelzpunkt sie mit 36° und 37° anführten, aber ohne Angaben irgendwelcher Analysen. In den neunziger Jahren des vorigen Jahrhunderts gelang es der Firma Riedel-Berlin ein Verfahren zur Reindarstellung der Säure zu finden, wonach sie in perlmutterglänzenden Blättchen mit dem scharfen Schmelzpunkt 141,5°—142° kristallisiert.

Erst Thoms und Vogelsang[9]) haben sich im Jahre 1907 wieder mit der Analyse dieses Körpers befaßt und wichtige Tatsachen veröffentlicht.

Diese beiden Forscher unternahmen ihre Untersuchungen mit von der Firma Riedel gelieferter Agaricinsäure, die aber nicht den obengenannten scharfen Schmelzpunkt aufwies. Sie versuchten nun zur völlig reinen Säure durch Verseifung des schön kristallisierenden Agaricinsäureaethylesters zu gelangen, der einen scharfen Schmelzpunkt besitzt. Hierbei machten sie die Beobachtung, daß die Agaricinsäure bei Einwirkung von alkoholischer Kalilauge leicht zersetzt wird. Die nach der Verseifung des Esters aus dem Kalisalz durch Schwefelsäure abgeschiedene Säure begann bereits bei 100° zu sintern und schmolz unscharf zwischen 120° und 130°. Diese Beobachtung ließ auf ein Säuregemisch schließen, dessen Trennung den Forschern nach verschiedenen Versuchen mittels Chloroform gelang. Der in Chloroform unlösliche Teil zeigte den Schmelzpunkt 141,5°—142° und kristallisierte in perlmutterglänzenden Blättchen: war also Agaricinsäure. Der in Chloroform lösliche Teil schmolz bei 70° und zeigte Ähnlichkeit mit einer höheren Fettsäure, die durch Analyse und Titration als Stearinsäure nachgewiesen wurde. Auch ein Mischschmelzpunkt mit reiner Stearinsäure, der keine Depression zeigte, bewies diese Annahme.

Mit dieser Auffindung der Stearinsäure als Zersetzungsprodukt mußte aber auch die Auffassung Jahns hinfällig werden, der für das Molekül der Agaricinsäure 16 Kohlenstoffatome anführt. Molekulargewichtsbestimmungen und Elementaranalysen des Methyl-

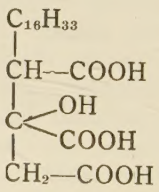
[8]) Berichte der deutsch. pharm. Gesellschaft 1902.
[9]) A. 357, 145 (1907).

und Aethylesters erbrachten dann auch den Beweis, daß die Formel des Methylesters $C_{25}H_{46}O_7$ und die des Aethylesters $C_{28}H_{52}O_7$ waren und nicht nach den früheren Angaben $C_{18}H_{34}O_5$ bezw. $C_{20}H_{38}O_5$. Daraus ließ sich auch die empirische Formel der Säure mit $C_{20}H_{40}O_7$ berechnen, die nun nicht — nach Jahns Annahme — eine zweibasische, sondern eine dreibasische Oxysäure sein mußte. Diese Mutmaßung wurde durch Titration mit Kalilauge und die Analyse des Silbersalzes bestätigt.

Das Vorhandensein einer Hydroxylgruppe wurde durch die Darstellung des Benzoyl-agaricinsäuremethylesters nachgewiesen.

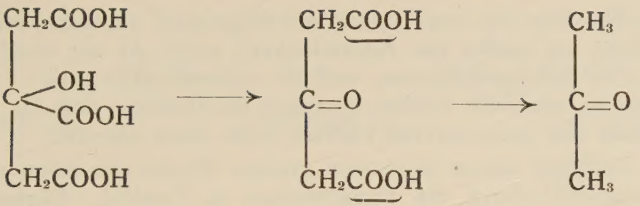
Um einen weiteren Stützpunkt für die Begründung ihrer Formel zu finden, behandelten die beiden Forscher die Agaricinsäure mit konzentrierter Schwefelsäure, wobei sie einen bei 55°—56° schmelzenden kristallisierenden Körper erhielten. Dieser wies alle Eigenschaften eines Aldehyds oder Ketons auf. Er reduzierte Fehlingsche Lösung, ließ sich an Natriumbisulfit binden und lieferte mit Hydroxylamin ein Oxim. Analyse, Schmelzpunkt und Molekulargewichtsbestimmungen ergaben, daß dieser entstandene Körper mit dem von Krafft[10]) synthetisch dargestellten Heptadecylmethylketon von der Formel $C_{17}H_{35}CO \cdot CH_3$ identisch war.

Alle diese Beobachtungen ließen den Forschern die Annahme höchst glaubwürdig erscheinen, daß die Agaricinsäure die Konstitution einer Citronensäure besitzt, in der ein Wasserstoffatom durch den Rest $C_{16}H_{33}$ substituiert ist. Sie nahmen also folgende Formel an:



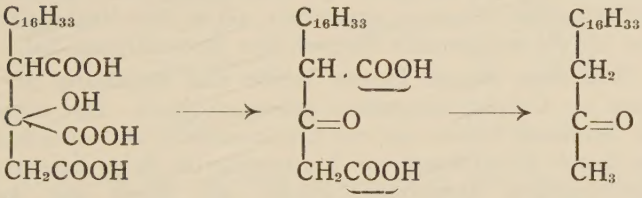
Dieser Ausdruck ließ auch ungezwungen das Entstehen des eben angeführten Ketons erklären. Denn wie durch Einwirkung von konzentrierter Schwefelsäure auf Citronensäure Acetondicarbonsäure und durch deren Zerfall Aceton entsteht, so bildet sich bei der Agaricinsäure analog eine substituierte Acetondicarbonsäure und unter CO_2 Abspaltung das Keton $C_{17}H_{35} \cdot CO \cdot CH_3$:

[10]) B. **12**, 1672 (1879).



Citronensäure

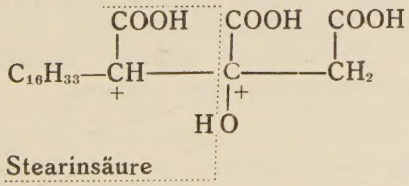
analog



Agaricinsäure

Eine weitere Analogie zur Citronensäure zeigte das Verhalten der Agaricinsäure beim Erhitzen. Wie erstere bekanntlich bei höherer Temperatur unter Wasser- und Kohlendioxydabspaltung in Citrakonsäure übergeht, die dann unter weiterer Wasserabspaltung ein Anhydrid liefert, so konnten Thoms und Vogelsang ebenso beim Erhitzen fesstellen, daß sich eine Carboxylgruppe abgespalten hatte, und die Hydroxylgruppe mit dem benachbarten Wasserstoffatom als Wasser ausgetreten war. Die durch diesen Verlauf bedingte Doppelbindung ließ sich durch den positiven Ausgang der Baeyerschen Permanganatprobe nachweisen.

Schließlich unterstützte das Verhalten der Agaricinsäure gegen alkoholisches Kali noch die angenommene Konstitution, wobei die Bildung der Stearinsäure darauf hinwies, daß das Molekül dieser Säure bereits in dem der Agaricinsäure vorgebildet ist:



Stearinsäure

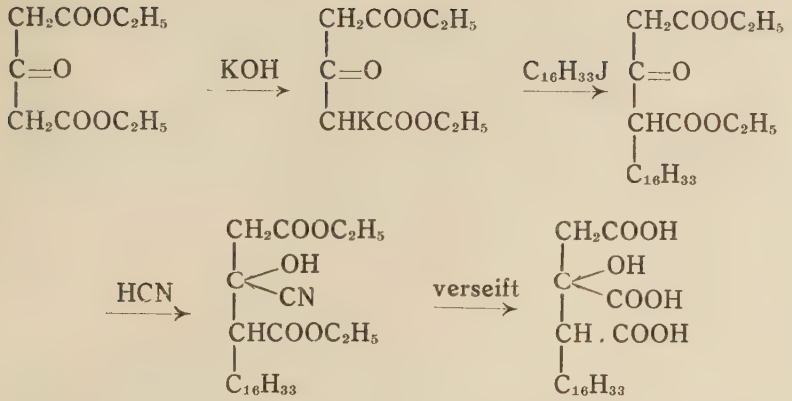
War nun die von Thoms und Vogelsang angenommene Formel richtig, so mußte die Agaricinsäure auch, da sie zwei asymmetrische Kohlenstoffatome enthält, optisch aktiv sein. Tatsächlich konnten auch die beiden Forscher nachweisen, daß die Säure die Ebene des polarisierten Lichtes nach links ablenkt.

Beilstein setzte in seinem großen Werke das oben angeführte Formelbild durch ein Fragezeichen in Zweifel. Deshalb erhielt ich von meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Professor Dr. F. v. Bruchhausen die Aufgabe, die Darstellung der Agaricinsäure auf synthetischem Wege zu versuchen, um so den Nachweis zu erbringen, ob die aufgestellte Formel ihre Berechtigung hat.

Wie oben gesagt, hatten Thoms und Vogelsang die Agaricinsäure als Cetylcitronensäure gekennzeichnet. Der erste Versuch zur Synthese wurde von der Citronensäure aus unternommen, aus der durch Einwirkung von konzentrierter Schwefelsäure Acetondicarbonsäure dargestellt wurde, die durch die Arbeit von v. Pechmann[11]) bekannt geworden ist. Die rohe noch Schwefelsäure enthaltende Säure wurde mit Alkohol und Salzsäure verestert und zwar unter nicht zu gelinden Bedingungen. Dadurch wird das Entstehen von Estersäure verhindert, da aus ihr bei der Destillation unter Zersetzung Acetessigester entstehen würde. Durch einige Abänderungen an den allgemein geltenden Vorschriften gelang es uns, die Ausbeute des Esters nicht unbeträchtlich zu erhöhen.

Der Gedankengang, der uns bei unserm ersten Versuch leitete, war folgender: durch berechnete Mengen Kalilauge sollte nach der v. Pechmann'schen Vorschrift[12]) aus dem Acetondicarbonsäurediaethylester das Monokaliumsalz dargestellt werden. Auf dieses sollte dann Cetyljodid einwirken, indem sich unter Abscheidung von Jodkalium der Cetylacetondicarbonsäurediaethylester bilden sollte. Von diesem Körper mußte sich durch Anlagerung von Blausäure ein Cyanhydrin bilden lassen, nach dessen Verseifung wir zur gewünschten Cetylcitronensäure gelangen mußten analog dem Vorgang, bei dem man durch Addition von Blausäure an den Acetondicarbonsäureester und darauf folgende Verseifung zur Citronensäure gelangt. Nachfolgende Formeln mögen den Reaktionsmechanismus erklären:

[11]) A. **261**, 151.
[12]) A. **261**, 151.



Wir erhitzten also in einer Druckflasche das Monokaliumsalz des Acetondicarbonsäureesters in alkoholischer Lösung mit Cetyljodid, wobei eine deutliche Abscheidung von Jodkalium stattfand. Neben anderen Aufarbeitungsmethoden wurde durch Zusatz von Wasser das Reaktionsprodukt ausgeschieden, mit Äther aufgenommen, zur Reinigung mit Natriumcarbonat, Chlorcalcium und Wasser durchgeschüttelt, und der Äther nach dem Trocknen abdestilliert. Der zurückbleibende Körper war von salbenartiger Konsistenz, begann bei Handwärme zu zerfließen und zeigte sehr geringe Kristallisationsfreudigkeit. Daher versuchten wir den Körper im Vakuum zu destillieren, aber ohne Erfolg. Selbst Destillationsversuche im Hochvakuum führten zu keinem Ziel.

So wurde dann gleich die Anlagerung von Blausäure vorgenommen, die aber keinen Erfolg zeitigte, obschon sie unter den variabelsten Bedingungen in Angriff genommen wurde. Ein Cyanhydrin ließ sich nicht isolieren, und die sofortige Verseifung ergab stets wieder das Ausgangsmaterial. Infolge dieses eigenartigen Reaktionsverlaufes wurden nun verschiedene Reaktionen mit ihm unternommen, nachdem es unter großen Schwierigkeiten gelungen war, den Körper durch häufiges Umkristallisieren aus Äther und besonders aus Methylalkohol auf den Schmelzpunkt 52°—54° zu bringen.

Diese Mißerfolge ließen die Vermutung aufkommen, daß bei der Behandlung des Acetondicarbonsäureesters mit Kalilauge vielleicht nicht das gewünschte Monokaliumsalz entstanden sei, sondern sich auch das Dikaliumsalz mitgebildet haben könnte. Will-

stätter und Pfannenstiel[13]) haben vor einigen Jahren bewiesen, daß das von v. Pechmann angegebene Dikaliumsalz:

$$C_2H_5O_2C \,.\, CHK \,.\, C : O \,.\, CHK \,.\, COOC_2H_5$$

nicht existiert; dagegen liefert der Acetondicarbonsäureester leicht ein Dikaliumsalz, das aber nur noch eine Estergruppe enthält und die Konstitution:

$$\begin{array}{l} CH \,.\, COOC_2H_5 \\ \| \\ COK \\ | \\ CH_2COOK \end{array}$$ hat.

Die Analyse einer Aethoxylbestimmung nach Zeisel ergab aber, daß in unserem Falle nur die reine Monokaliumverbindung vorlag.

Nun bestand noch die Möglichkeit, daß durch den Einfluß der Temperatur das Kaliumatom gewandert wäre und eine Estergruppe verseift hätte. Dann hätte eine Zeiselbestimmung wenigstens Werte für eine OC_2H_5-Gruppe ergeben müssen. Dieser Fall hätte sich dann noch so erklären lassen, daß durch die Anlagerung von Cetyljodid sich vielleicht ein Acetondicarbonsäurecetylaethylester gebildet hätte, so daß also das Radikal nicht als Substituent an das bewegliche Wasserstoff gegangen wäre, sondern eine Estergruppe ersetzt hätte. Eigentümlicherweise ergab die Zeiselbestimmung aber, daß in dem Reaktionsprodukt des Monokaliumacetondicarbonsäureesters mit Cetyljodid jegliche OC_2H_5-Gruppe fehlte.

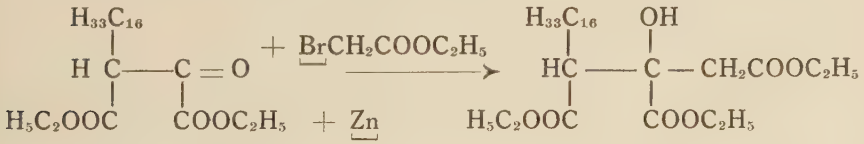
Eine weitere Eigentümlichkeit bestand darin, daß bei der Behandlung des Körpers mit Natriumkarbonat und Hydroxylaminchlorhydrat nicht der gewünschte Oxim entstand, sondern das Ausgangsmaterial erhalten wurde.

Somit steht eindeutig fest, daß auch die C=O-Gruppe als solche nicht mehr in dem Reaktionsprodukt vorhanden sein konnte.

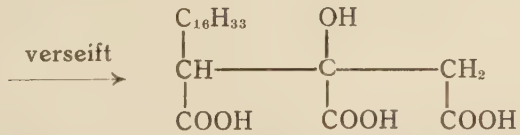
Auch Calcium- und Silbersalze, die der Acetondicarbonsäureester noch gut, der Aethylester aber schon schwieriger gibt, konnten naturgemäß nicht erhalten werden.

[13]) C. **1921**, I. 733.

Infolge der unvorhergesehenen Schwierigkeiten auf dem angeführten Wege verließen wir ihn und versuchten eine Synthese analog der Darstellung von Oxysäureestern über die Organometallverbindungen. Durch Einwirkung von α-Halogenfettsäureestern auf Aldehyde oder Ketone bei Gegenwart von Zink hat sich eine ziemlich allgemeine Methode zur Darstellung dieser Ester gefunden. Michael[14]) war der erste, der die Organozinkhalogenide für synthetische Zwecke anwandte. Wir beabsichtigten also durch Reaktion zwischen α-Halogenfettsäureester und dem entsprechenden Oxalessigester bzw. seinem Substituenten zu dem gesuchten Körper zu gelangen. Wir wollten zunächst bei Gegenwart von Zink α-Bromessigester mit noch herzustellendem Cetyloxalessigester in Reaktion bringen in der Weise, daß die Doppelbindung der Ketogruppe in dem letztgenannten Körper aufspringt. Die Verseifung des entstandenen Esters sollte zur Agaricinsäure führen. Folgende Formeln mögen den Reaktionsverlauf erklären:



Cetyloxalessigester



In den 80er Jahren des vorigen Jahrhunderts hatte Wislicenus[15]) nachgewiesen, daß der Natriumoxalessigester sich mit Halogenalkylen zu C-Homologen des Oxalessigesters umsetzt; allerdings in weniger befriedigender Ausbeute wie sie die analogen Reaktionen mit Acetessigester lieferten.

Den für den eben angeführten Weg notwendigen Cetyloxalessigester wollten wir also durch eine entsprechende Reaktion zwischen Oxalester und Stearinsäureaethylester bei Gegenwart

[14]) Am. **25**, 422 (1901).
[15]) B. **19**, 3225 (1886).

von Natriumaethylat herstellen, wie Wislicenus z. B. durch Kondensation von Oxalester und Proprionsäureester den Methyloxalessigester erhalten hatte. Bei diesen Reaktionen ist es notwendig, daß der eine der zu kombinierenden Ester eine Methylengruppe, die der Carbaethoxylgruppe benachbart ist — also in α-Stellung — besitzt ($-CH_2COOC_2H_5$). Diese α-ständigen Wasserstoffatome sind deshalb notwendig, weil nur in der Enolform des Esters eine Anlagerung des zweiten Esters an der entstandenen Doppelbindung stattfindet. In unserem Fall würde die Reaktion nach folgenden Formeln verlaufen:

$$C_{16}H_{33}\,.\,\underset{\alpha}{CH_2}\,.\,COOC_2H_5$$

$$\rightleftarrows C_{16}H_{33}\,.\,CH=\underset{\displaystyle OH}{\underset{|}{C}}\,.\,OC_2H_5 + Na\,\boxed{OC_2H_5}$$

$$\longrightarrow C_{16}H_{33}\,.\,CH=\underset{\displaystyle ONa}{\underset{|}{C}}-OC_2H_5 + \begin{array}{l} CO\,\boxed{OC_2H_5} \\ | \\ COOC_2H_5 \end{array}$$

$$\longrightarrow \begin{array}{l} C_2H_5COOC=O\,\boxed{OC_2H_5} \\ \quad\;\; | \qquad\qquad\quad | \\ C_{16}H_{33}\,.\,CH-\underset{\displaystyle O\,\boxed{Na}}{\underset{|}{C}}-OC_2H_5 \end{array}$$

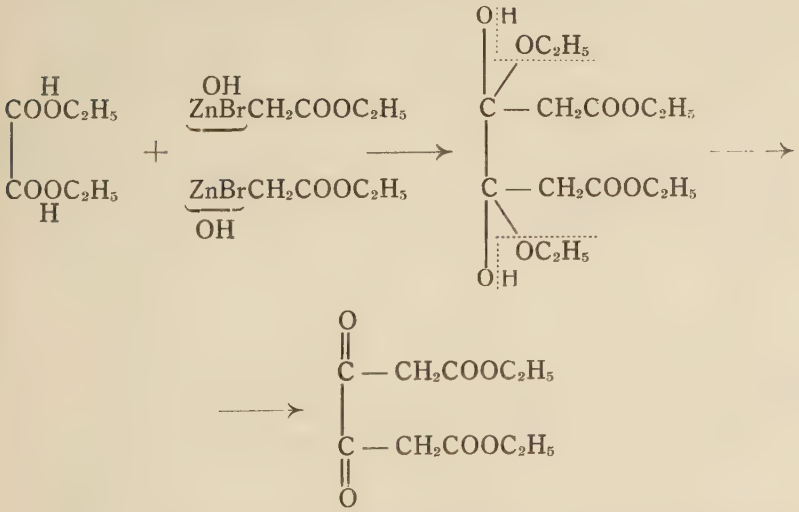
$$+\ \boxed{H\,Cl} \longrightarrow NaCl + C_2H_5OH + \begin{array}{l} C_2H_5COOC=O \\ \quad\;\; | \\ C_{16}H_{33}-CH-\underset{\displaystyle O}{\underset{\|}{C}}-OC_2H_5 \end{array}$$

So ließen wir denn unter den verschiedensten Bedingungen, sowohl unter Einwirkung von metallischem Natrium als auch besonders von alkoholfreiem Natriumaethylat, die beiden ebengenannten Ester aufeinander einwirken, wobei nach der üblichen Aufarbeitung eine ölige Flüssigkeit zurückblieb, die nach einiger Zeit salbenartig fest wurde. Das Reaktionsprodukt färbte sich mit Eisenchlorid tiefrot, was auf eine Umsetzung schließen ließ, da die beiden Ausgangsester keine Eisenchlorid-Reaktion geben.

Eigentümlicherweise war nach einigen Tagen diese Farbreaktion nicht mehr festzustellen, was auf eine Umlagerung der

Enol- in die Ketoform geschoben werden kann. Eine ähnliche Beobachtung machte auch Simon[16]), der feststellte, daß der Oxalessigester bei der Berührung mit Kalilauge eine „sich in gewisser Zeit entwickelnde, dann aber wieder verschwindende violette Färbung" annimmt. Diesen Vorgang erklärt er mit einer spontanen Veränderung des Esters. Versuche, das erhaltene Produkt zu kristallisieren oder im Vakuum zu destillieren, blieben erfolglos.

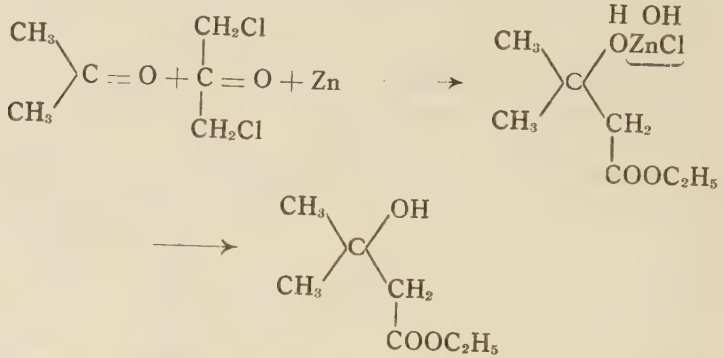
Daher unterwarfen wir den Körper sofort der Grignard'schen Reaktion mit α-Bromessigester. Diesem Wege standen von vorne herein Schwierigkeiten entgegen insofern, als der Angriff der Reaktion ja nicht, wie gewollt, in der C=O-Gruppe, sondern auch in den Estergruppen oder in beiden stattfinden konnte. Daß die Reaktion an den Estergruppen angreifen kann, erhellt — als Beispiel herausgegriffen — die Arbeit von Fittig und Daimler[17]), die beim Einwirken von Chloressigester (2 Mol) auf Zink und Oxalester (1 Mol) den Ketipinsäureester erhielten:



Auf der anderen Seite hat Reformatzki[18]) beispielsweise bei Gegenwart von Zink Monochloressigester auf Aceton einwirken

[16]) C. **1904**, II. 422.
[17]) B. **20**, 202 (1887).
[18]) B. **20**, 1210 (1887).

lassen und gelangte auf diesem Wege zur β-Dimethylaethylenmilchsäure gemäß der Formel:



Da nun die Ausbeute in dem ersten Falle viel zu wünschen übrig ließ, dagegen bei der zweiten Art der Umsetzung die Reaktion sehr glatt verlief, hofften wir in unserm Versuche den Vorgang sich nach der oben angegebenen Richtung abspielen zu sehen.

Allerdings mußten hierbei gewisse Vorsichtsmaßregeln beachtet werden. Denn im Verlauf aller vorliegenden Arbeiten hatte es sich herausgestellt, daß die Bedingungen für die Anwendung des Zinks verschieden sind. Der sogenannte Zinkstaub hatte sich als völlig unbrauchbar erwiesen. Im allgemeinen arbeitete man mit frischen Zinkfeilspänen oder am besten mit Zinkkupferpaar, das wir nach der Vorschrift von Gladstone und Triebe[19]) darstellten.

Auch die Wahl des Lösungsmittels ist nicht beliebig. Während man bei den Grignard'schen Magnesiumverbindungen vorzugsweise mit Äther arbeitet, sieht man bei der Arbeit der Organozinkverbindungen von diesem Lösungsmittel meistens ab, weil Äther von den gemischten Zinkverbindungen leicht zersetzt wird. Bei der Wahl des Lösungsmittels ist es aber auch von Vorteil, die Flüssigkeit zu wählen, bei der die Ketoform des Oxalessigesters bzw. seines Substituenten am meisten begünstigt wird. Die refraktrometrische Untersuchung des Oxalessigesters hat es wahrscheinlich gemacht, daß der freie Ester stark enolisiert ist, wobei Wislicenus[20]) die Ansicht vertritt, daß Abkömmlinge, die

[19]) Soc. **35**, 567.
[20]) C. **1917**, I. 643.

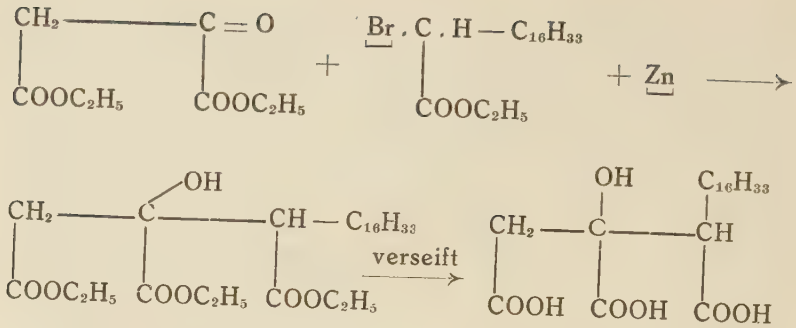
in der Methylengruppe durch einen größeren Kohlenstoffrest substituiert sind, beständigere Ketoform aufweisen. Durch Abweichungen von der allgemeinen Regel der Gleichgewichtskonstanten der Enol- und Ketoisomeren, die Hantzsch[21]) bei der Untersuchung des Oxalessigesters bemerkt hat, will er eine Zusatzhypothese beigefügt wissen: daß das Enol-Ketogleichgewicht, das sich durch OH-Ionen vollständig auf die Enolseite verschiebt, durch H-Ionen auf die Ketoseite verschoben wird. Dieser Forscher hat festgestellt, daß der Enolgehalt des Oxalessigesters in Äther annähernd 100%, in Wasser 3%, bei einer anderen Untersuchungsmethode 20% enthält. Äther kam nach dem eben angeführten Grunde nicht in Frage und ein Arbeiten mit Wasser ist ja bei Ansätzen mit Organometallverbindungen ganz unmöglich. Wir entschlossen uns für Benzol, da wir hierbei nur geringe Störungen vermuteten.

So setzten wir denn nach oben genanntem Wege die Versuche unter den verschiedensten Bedingungen, was Zeit und Temperatur angeht, an. Einmal wurde in Benzol, zum anderen Male ohne Lösungsmittel gearbeitet; auch wurden Reaktionen mit Magnesium, Zink, dem Jod als Katalysator zugesetzt war, und besonders mit Zinkkupferpaar unternommen. Die Ansätze wurden zum Teil bis zu 5 Wochen stehen gelassen. Dabei zeigte sich bei den mit Magnesium angesetzten Versuchen gar keine Reaktion, während sich bei den mit Zink und hauptsächlich mit Zinkkupferpaar unternommenen Ansätzen nach längerer Zeit und nach vorsichtigem Erwärmen mehr oder weniger ein schlammig-grauer Niederschlag zu Boden setzte. Der Kolbeninhalt wurde mit Wasser und Schwefelsäure versetzt, die Benzolschicht abgelassen, durch Ausschütteln mit Ammonsulfat, Natriumbikarbonat und Wasser gereinigt und nach dem Trocknen das Benzol abdestilliert. Der Rückstand wurde mit Kalilauge verseift und ergab bei der Analyse Stearinsäure, deren Entstehen zum Teil auch aus dem Ausgangsmaterial zu erklären ist.

Anschließend unternahmen wir eine zweite, analoge Reaktion, in der wir aber den Cetylrest nicht in den Oxalessigester einführten, sondern als α-Bromstearinsäureester mit Oxalessigester kuppeln wollten. Der Vorgang sollte sich gemäß den mit α-Bromessigester angesetzten Versuchen nach folgender Formel abspielen:

---

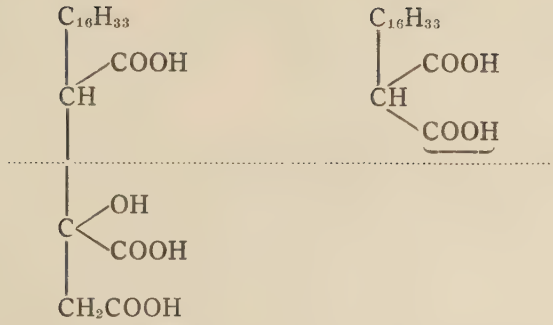
[21]) C. **1915**, II. 943.



Der für diese Reaktion notwendige α-Bromstearinsäureester wurde durch Erhitzen einer innigen Mischung von rotem Phosphor mit Stearinsäure, auf die wir Brom hatten eintropfen lassen, und Eingießen des Reaktionsproduktes in Alkohol gewonnen. Dabei hatte es sich als vorteilhaft heraus gestellt, nach Verbrauch der theoretisch erforderlichen Menge noch mehr Brom in kleineren Portionen zufließen zu lassen, da auch bei vorsichtigem Arbeiten stets mehr oder weniger Brom ungenützt entweicht.

Mit diesem α-Bromstearinsäureester brachten wir nun unter den variabelsten Bedingungen Oxalessigester in Reaktion. Die Ansätze blieben mitunter mehrere Wochen stehen und wurden nach vorsichtigem Erwärmen wie oben aufgearbeitet, wobei sich als Endprodukt ebenfalls Stearinsäure ergab.

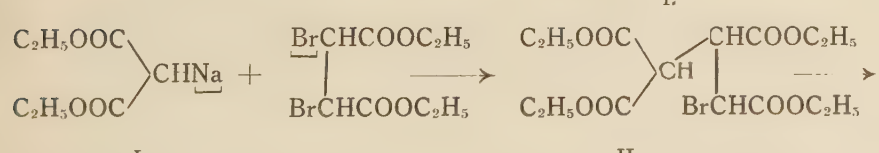
Da die bisher beschrittenen Wege nicht den gewünschten Erfolg gezeitigt hatten, verließen wir sie und gingen mit dem Gedanken um, mit dem äußerst reaktionsfähigen Malonester zu arbeiten, den wir durch Behandeln mit Natriumaethylat und Einwirken von Cetyljodid in den Cetylmalonester überführten. Bei unseren bisherigen Arbeiten hatten wir die Agaricinsäure als substituierte Citronensäure aufgefaßt. Dabei schien uns eine Gliederung dieses Körpers im Sinne der punktierten Linie durchaus möglich:

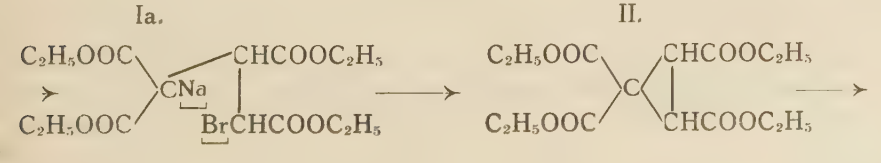


indem wir den oberen Teil als substituierte Malonsäure auffaßten, bei der eine Carboxylgruppe abgesprengt worden war.

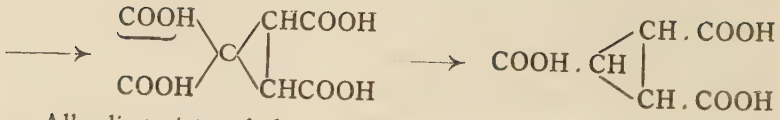
So verwandelten wir Malonester mit Cetyljodid in Cetylmalonester, einem hellen Öl von schwach süßlichem Geruch. Um die Gewähr zu haben, daß der gewünschte Ester vorlag, verseiften wir eine Probe davon und erhielten die bei etwa 120° schmelzende Cetylmalonsäure.

Den ersten Reaktionsversuch von diesem Körper ausgehend unternahmen wir mit Dibrombernsteinsäureaethylester, den wir mit dem Natriumsalz des Cetylmalonesters kuppeln wollten. Entsprechende Reaktionen waren schon früher vorgenommen worden, wie z. B. Malonester mit Natrium und Dibrombernsteinester unter Bildung von Trimethylen 1, 1, 2, 3 tetracarbonsäureester (II) reagiert, der beim Verseifen in die entsprechende Säure (III) übergeht, die dann ihrerseits beim Erhitzen unter Abspaltung von Kohlendioxyd Trimethylen 1, 2, 3 tricarbonsäure (IV) liefert. Den Reaktionsmechanismus, der nach der unten folgenden Erklärung auseinandergezogen ist, mögen folgende Formeln erklären:





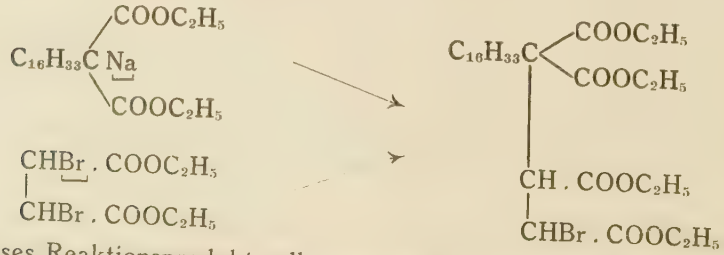
III. IV.



Allerdings ist auf diesem Wege fast kaum mit substituiertem Malonester gearbeitet worden oder die unternommenen Versuche zeitigten eine sehr unbefriedigende Ausbeute.

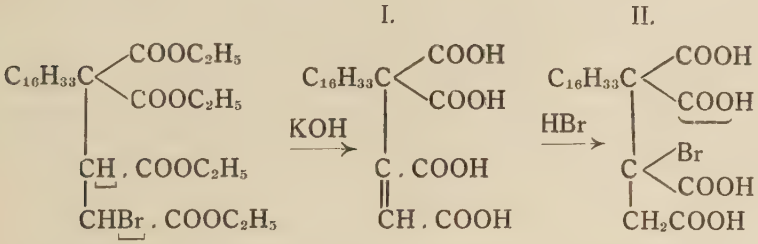
Da vom Malonester kein D i natriumsalz bekannt ist, muß man annehmen, daß zunächst e i n Natriummalonester auf den Dibrombernsteinsäureester eingewirkt hat (I). Dieses Reaktionsprodukt — gewissermaßen ein substituierter Malonester — hat jetzt noch ein ersetzbares H-Atom, welches ein Natriumsalz (Ia) liefert und dieses tritt intermolekular mit dem zweiten Bromatom aus, wodurch die Entstehung des Körpers der Formel II bedingt wird. In diesem befindet sich ein Trimethylenring, also ein Gebilde von einer gewissen Spannung, das zu seinem Aufbau viel Energie benötigt, d. h. die Umsetzung mußte sehr energisch vonstatten gehen.

Da aber in unserem Versuch die Entstehung eines solchen Ringes durch Einwirkung des Natriumsalzes des Cetylmalonesters auf Dibrombernsteinsäureester nicht in Frage kommen konnte, somit also auch kein verhältnismäßig gewaltsames Nähern der beiden Moleküle nötig war, mußte die Reaktion ohne Schwierigkeiten vor sich gehen. Höchstens konnten 2 Mol Natriumcetylmalonester auf den Dibrombernsteinsäureester einwirken, sodaß der Angriff an den beiden Bromatomen erfolgen konnte. Jedoch war mit dieser Möglichkeit wenig zu rechnen, da wir in molekularen Mengen zu arbeiten gedachten. Der Verlauf sollte sich nach folgendem Formelbild abspielen:

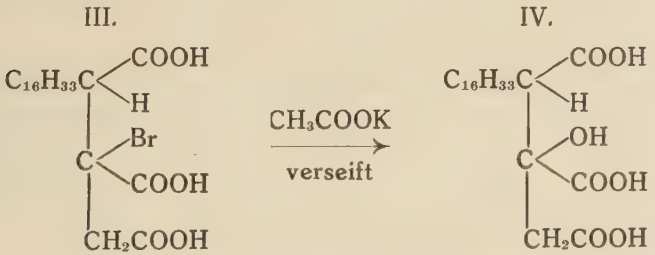


Dieses Reaktionsprodukt sollte nun mit Kalilauge verseift werden, wobei sich aller Voraussicht nach auch Bromwasserstoff abspal-

ten würde. Dieser Vorgang mußte aber die Entstehung einer Doppelbildung bedingen (I):



An diese Doppelbindung sollte gemäß Formel II Bromwasserstoff angelagert werden; und zwar war anzunehmen, daß die Anlagerung in gewünschtem Sinne erfolgen würde, da das Halogen nach Markownikoff mit Vorliebe an d a s Kohlenstoffatom geht, das die wenigsten Wasserstoffatome beherbergt. Durch Erhitzen auf höhere Temperatur sollte dann eine CO_2-Gruppe abgesprengt werden (III). In diesem Körper sollte das Bromatom bei der Behandlnug mit Kalium- oder Silberacetat zum Ester beseitigt werden, dessen Verseifung das gewünschte Endprodukt ergeben sollte (IV):



Wir brachten Dibrombernsteinsäureester mit Cetylmalonester auf dem Wege über alkoholisches Natriumaethylat in Reaktion, wobei sich deutlich eine Abscheidung von Natriumbromid feststellen ließ. Da Destillationsversuche beim Cetylmalonester fehlgeschlagen waren, ließen wir bei unserm Reaktionsprodukt auch davon ab und verseiften es sofort mit Kalilauge. Das Kaliumsalz zersetzten wir mit Schwefelsäure und untersuchten die abgeschiedene Säure sowie die schwefelsaure Lösung. Im ersten Falle ergab die Untersuchung Sterarinsäure, im anderen Falle Fumar-

säure, deren Auftreten sich wohl ähnlich erklären läßt wie bei der Darstellung der Acetylendicarbonsäure aus Dibrombernsteinsäure,

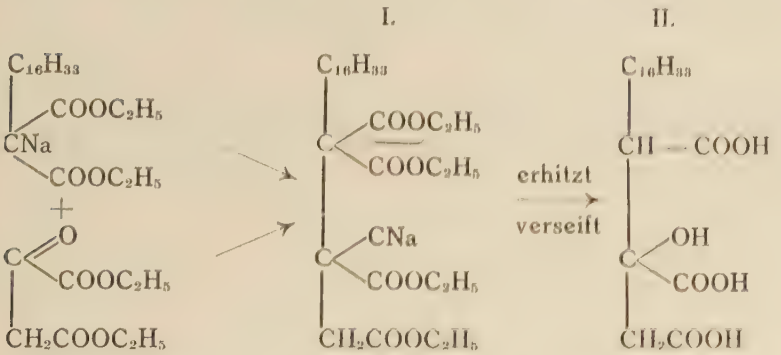
Die Kupplung der beiden Ester war also nicht von statten gegangen. Der Grund hierfür liegt wahrscheinlich darin, daß die Reaktionsfähigkeit des Malonesters durch höhere Substituenten immer weiter herabgedrückt wird, sodaß die beiden Komponenten nicht zur Reaktion gelangen konnten. Die Entstehung der Fumarsäure läßt sich so denken, daß bei der Behandlung des Cetylmalonesters mit Natriumaethylat die Umsetzung zum Natriumsalz nicht vollständig, sondern nur bis zu einem gewissen Gleichgewicht zwischen diesen beiden Körpern vor sich gegangen ist. Dieser Teil Natriumaethylat hat dann auf den Dibrombernsteinsäureester unter Abspaltung von Natriumbromid eingewirkt. Einen analogen Reaktionsverlauf haben wir später bei der Darstellung der Acetylendicarbonsäure kennengelernt, bei der auch Fumarsäure entstand. Auf der anderen Seite hatte sich durch Verseifung und Erhitzen beim Cetylmalonester Kohlendioxyd abgespalten, wodurch Stearinsäure entstanden war.

Einen weiteren Versuch, der den Cetylmalonester zu der einen Komponente hatte, sollte die Kupplung mit dem oben beschriebenen Oxalessigester bilden.

Aldehyde addieren mit Vorliebe Komplexe, die ein leicht bewegliches Wasserstoffatom enthalten, wie wir es bei dem Cetylmalonester vorfinden. An Hand der Aldehyde hat man derartige Reaktionen sehr eifrig und auch mit großem Erfolg studiert. Als Beispiel von großer Bedeutung sei nur auf die Darstellung der Zimtsäure aus Benzaldehyd und Malonsäure hingewiesen und auf all' die weiteren Reaktionen, die auf der Perkin'schen Synthese beruhen.

Infolge der großen Verwandtschaft zwischen Aldeyden und Ketonen liegt die Vermutung nahe, daß auch diese Körper ähnlichen Reaktionen zugänglich sind. Dabei hat man allerdings die Beobachtung gemacht, daß Ketone an Stelle von Aldehyden nur in beschränktem Maße verwendbar sind, und auch die Ausbeuten zu wünschen übrig lassen. Bei einer großen Anzahl derartiger Reaktionen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, bei Gegenwart von primären und sekundären Aminen sowie auch von Ammoniak zu arbeiten, die den Verlauf günstig beeinflussen.

Der Gedankengang bei unserer Synthese war folgender: Durch Aufsprengung der Doppelbildung der CO-Gruppe im Oxalessigester wollten wir die Anlagerung des Natriumcetylmalonesters bei Gegenwart von Piperidin erreichen (I). Dann sollte durch Erhitzen des Reaktionsproduktes auf höhere Temperatur eine der Carboxylgruppen abgesprengt werden, da unter den angegebenen Bedingungen das Anhaften von zwei COOH-Gruppen an einem Kohlenstoffatom nicht von langer Dauer ist. Nach erfolgter Verseifung mußten wir zu dem Körper der Formel II gelangen gemäß folgender Gleichung:

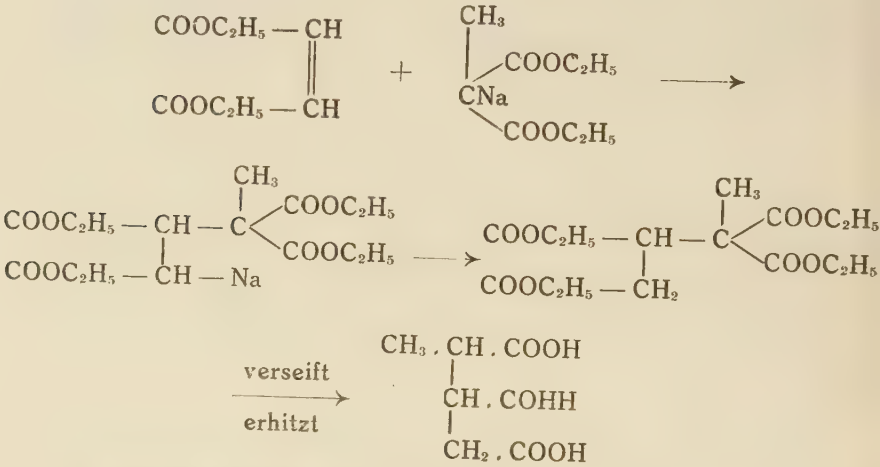


Die beiden Ester wurden mit Piperidin mehrere Stunden lang auf dem Wasserbade erhitzt, wobei sich eine Farbveränderung der Mischung von grün bis rotbraun bemerkbar machte. Mit der Zeit schied sich ein rötliches Öl ab, das vorsichtig abgehoben und gesondert von der übrigen Flüssigkeit verarbeitet wurde.

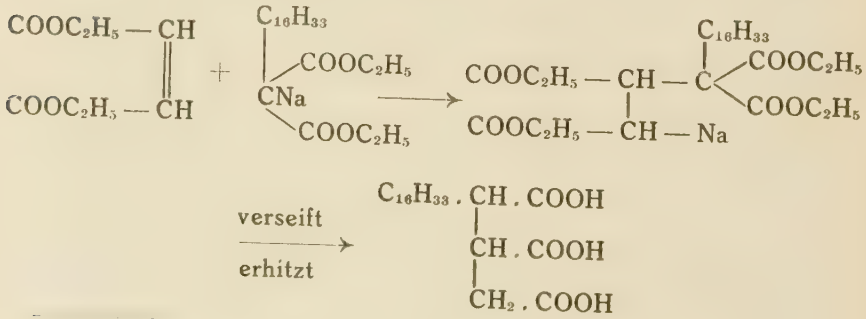
Das Öl wurde verseift und ergab nach seiner Aufarbeitung als Endprodukt Oxalsäure, während der andere Teil nach dem Verseifen sich als Cetylmalonsäure herausstellte.

Die Anwesenheit des großen Radikals $C_{16}H_{33}$ scheint jede Reaktionsfähigkeit zu unterbinden. Denn während der Malonester und seine einfachen Substituenten große Reaktionsfreudigkeit besitzen, nimmt diese immer mehr ab, je größer das Radikal ist, das substituierend in den Ester eingefügt wird. So hat auch Meyer feststellen können, daß die Monoalkylmalonester sich im allgemeinen ohne Schwierigkeit durch Einwirkung von Ammoniak in die Diamide überführen lassen, während der Cetylmalonester als einziger eine Ausnahme in dieser Reihe macht.

Zum Schluß versuchten wir nun noch Kondensationen auf dem Wege über ungesättigte Verbindungen. So war es v. Auwers[22]) Ende der neunziger Jahre des vorigen Jahrhunderts gelungen, Natriummethylmalonester mit Fumarsäurediaethylester leicht zur Methyltricarballylsäure zu kuppeln. Diesen Vorgang mögen folgende Formeln erläutern:



In analoger Weise wollten wir nun durch Reaktion zwischen Fumarsäurediaethylester und Cetylmalonsäurediaethylester zur Cetyltricarballylsäure gelangen. Dieser Vorgang sollte sich nach folgenden Formilbildern abspielen:



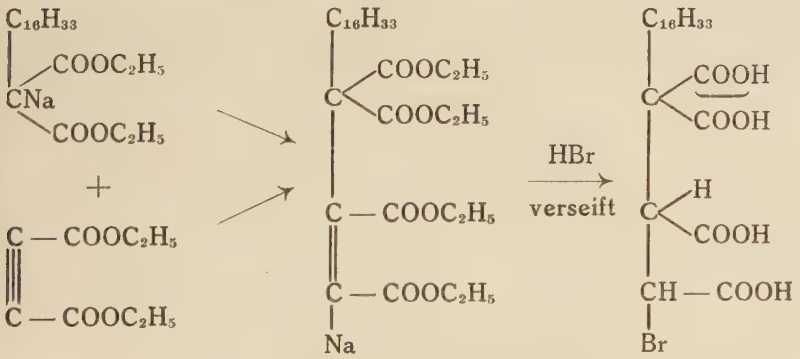
[22]) B. **24**, 2887 (1891).

Würde man in der Cetylcitronensäure die Hydroxylgruppe durch Wasserstoff ersetzen, so müßte man zu dem ebengenannten Körper kommen. Somit wäre auf diesem Wege die Formel der Agaricinsäure als Cetylcitronensäure wahrscheinlich gemacht.

Cetylmalonester wurde also über Natriumaethylat mit Fumarsäureester in Reaktion gebracht, und das Reaktionsprodukt sofort der Verseifung unterworfen. Nach fast eintägigem Erhitzen war die Verseifung immer noch nicht beendet, sodaß wir das unverseifte Öl abhoben, und aufs neue verseift werden mußte. Die Endprodukte zeigten salbenartige weiche Konsistenz, aus denen sich einmal nach vielen Mühen unreine Cetylmalonsäure herausarbeiten ließ.

Ein ähnlicher Versuch wurde noch mit Acetylendicarbonsäureester und Cetylmalonester unternommen, der sich nach folgendem Bilde abspielen sollte:

I.



An die Doppelbildung sollte dann, wie in Formel I gezeigt, Bromwasserstoff angelagert werden.

Acetylendicarbonsäureester wurde mit Cetylmalonester in Reaktion gebracht, und das Reaktionsprodukt mit Bromwasserstoff verseift. Der entstandene Körper ließ sich nicht kristallin erhalten und konnte auch wegen seiner minimalen Ausbeute nicht untersucht werden.

Experimenteller Teil.

Acetondicarbonsäure:

Zur Darstellung der Acetondicarbonsäure benutzten wir im allgemeinen die v. Pechmann'sche Vorschrift mit einigen Abänderungen nach dem Verfahren von Willstätter und Pfannenstiel.

Auf einem Sandbad entwässerten wir in einer Porzellanschale durch 2—3stündiges Erhitzen nicht über 145° Citronensäure. 250,0 gr dieser trockenen Säure übergossen wir in einem geräumigen Kolben, durch dessen Korkstopfen ein kurzes, weites Rohr führte, unter Umschütteln mit 500,0 gr rauchender Schwefelsäure von 20—25 Prozent Anhydridgehalt. Die Masse erwärmte sich und schäumte lebhaft auf. Nach etwa 15 Minuten entzündeten wir das entweichende Kohlenoxydgas und erwärmten den Kolben unter öfterem Umschütteln noch 10 Minuten auf dem Wasserbade, bis die Kohlenoxydentwicklung aufgehört hatte. Der Inhalt wurde allmählich bis auf etwa 1°—3° abgekühlt und dann auf 300,0 gr gestoßenes Eis unter kräftigem Rühren gegossen. Das Eis befand sich in einem Stutzen, der durch eine Kältemischung stark gekühlt wurde. Nach 2stündigem Stehen im Eisschrank wurde die Säure auf einem Flanelltuch scharf abgesaugt.

Acetondicarbonsäurediaethylester:

100,0 gr rohe noch Schwefelsäure enthaltende Acetondicarbonsäure wurden mit dem doppelten Volumen absolutem Alkohol, der bei 15° mit Salzsäure gesättigt war, versetzt, und die Mischung unter öfterem Umschütteln 48 Stunden lang stehen gelassen. Zur vollständigen Veresterung wurde noch kurze Zeit auf dem Wasserbad nicht über 50° erwärmt. Die Lösung wurde nach dem Abkühlen im Scheidetrichter mit sehr viel Eisstückchen versetzt, wobei sich der Ester in Form öliger Tropfen zu Boden setzte. Das Öl wurde abgelassen, die verdünnt alkoholische Lösung mit viel Kochsalz versetzt und 10 mal ausgeäthert. Die vereinigten

Ätherauszüge wurden etwas eingeengt und mit dem Öl vereinigt. Um den letzten Alkohol zu entfernen, wurde mit Chlorcalcium getrocknet und 3 mal mit Wasser nachgeschüttelt. Reste des dem Chlorcalcium noch anhaftenden Esters wurden ihm mit Äther entzogen. Die Ätherlösung wurde dann mit Natriumcarbonat, mit verdünnter Schwefelsäure und wieder mit Wasser durchgeschüttelt und schließlich über Natriumsulfat getrocknet. Am nächsten Tage wurde der Äther abdestilliert und der zurückbleibende Ester der Vakuumdestillation unterworfen. Er ging bei 15 mm Druck bei 114° als rein weiße im Laufe von Wochen schwach gelb werdende Flüssigkeit über.

Monokaliumsalz des Acetondicarbonsäurediaethylesters:

10,0 gr Acetondicarbonsäurediaethylester wurden in wenigen Kubikzentimetern absolutem Alkohol gelöst und mit einer Lösung von 2,8 gr Kalium causticum in 20 ccm absolutem Alkohol versetzt. Nach dem Einstellen in Eiswasser erstarrte die Lösung nach kurzer Zeit zu einem weißen Kristallkuchen. Dieser wurde abgesaugt und mit Äther-Alkohol nachgewaschen. Ausbeute 9,0 Monokaliumsalz.

Zeiselbestimmung:	berechnet für OC_2H_5	gefunden
	37,3%	37,45%

Anlagerung von Cetyljodid an das Monokaliumsalz des Acetondicarbonsäurediaethylesters.

9,0 gr Monokaliumacetondicarbonsäurediaethylester wurden mit 36,0 gr absolutem Alkohol und 15,0 gr Cetyljodid (im Überschuß) versetzt und 3 Stunden lang in einer Druckflasche im siedenden Wasserbad erhitzt. Das Kaliumsalz ging bald in Lösung und allmählich schied sich Jodkalium aus. Nach dem Abkühlen und einigem Stehen schied sich weiterhin ein weißer Körper aus. Die festen Substanzen wurden abgesaugt, mit Wasser gewaschen — wobei Jodkalium in Lösung ging — und in Äther gelöst. Um die letzten Spuren Kaliumjodid zu entfernen, wurde der Äther noch einige Male mit Wasser durchgeschüttelt. Nach dem Verdunsten des Äthers hinterblieb ein gelblich-weißer Körper, der

nach öfterem Umkristallisieren aus Äther und besonders absolutem Methylalkohol den Schmelzpunkt 52°—54° aufwies.

Nach einer anderen Aufarbeitung wurde vom ausgeschiedenen Jodkalium abgegossen und die Flüssigkeit mit Wasser versetzt, wobei sich ölige Tropfen abschieden. Diese wurden abgelassen und die übrige Flüssigkeit mehrere Male ausgeäthert. Die vereinigten Ätherauszüge wurden eingeengt und zu dem Öl gegossen. Die Ätherlösung wurde mit Natriumthiosulfat-, Chlorcalcium- und Natriumcarbonatlösung geschüttelt und über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Absaugen des Äthers im Vakuum hinterblieb eine fettige Substanz, die nach dem Umkristallisieren den obengenannten Schmelzpunkt zeigte.

Nach einer weiteren Aufarbeitung wurde das ausgeschiedene Jodkalium abgesaugt und der Alkohol im Vakuum abdestilliert. Die zurückbleibende Flüssigkeit wurde mit wasserfreiem Äther aufgenommen und mit Kaliumcarbonatlösung durchgeschüttelt. Hierbei schied sich Jodkalium aus, das auf Zusatz von Wasser völlig in Lösung ging. Die Ätherlösung wurde über Natriumsulfat getrocknet und im Hochvakuum destilliert. Anfangs ging überschüssiges Cetyljodid über, der Rest zersetzte sich. Verbrennung der Substanz:

	C%	H%
1. Verbrennung	73,7%	12%
2. „	73,6%	12,18%

I. Molekulargewichtsbestimmung:

3,8 Aceton 60,36 mg Substanz 0,066 Siedepunkterhöhung = 433

II. 53,325 mg Kampfer 4,173 mg Substanz 7,5° Schmelzpunkterniedrigung = 417.

Anlagerung von Blausäure:

2,0 gr Reaktionsprodukt wurden in Äther gelöst und auf 2,0 gr Cyankali gegossen. Der Kolben wurde eisgekühlt und der Mischung 3,0 gr Schwefelsäure tropfenweise unter Umschwenken zugegeben. Von dem Ungelösten wurde abfiltriert und die Lösung mit der dreifachen Menge Salzsäure versetzt. Der ausgeschiedene Körper erwies sich als Ausgangsprodukt.

Kondensation von Oxalester und Sterarinsäureaethylester zu Cetyloxalessigester:

2,9 gr alkoholfreies Natriumaethylat wurden mit einer Lösung von 6,2 gr Oxalsäurediaethylester in 18,0 gr absolutem Äther übergossen und mit 13,0 gr Stearinsäureaethylester versetzt, der in wenig absolutem Äther gelöst war. Die Mischung blieb unter öfterem Umschütteln 4 Tage (bei andern Ansätzen bis zu 8 Tagen) stehen und wurde dann mehrere Stunden nicht über 35° erwärmt. Danach wurde die Lösung mit Wasser versetzt, und die wässrige Schicht von der ätherischen im Scheidetrichter getrennt. Auf Zusatz von Salzsäure zu der wässrigen Phase schied sich der Ester in Form öliger Tropfen ab. Das Öl wurde abgelassen, und die restierende Flüssigkeit mehrere Male mit Äther ausgeschüttelt. Die vereinigten Äthermengen wurden etwas eingeengt und zu dem Öl gegossen. Die Lösung wurde mit Natriumbicarbonat durchgeschüttelt und über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abdestillieren des Äthers hinterblieb eine dicke, ölige Flüssigkeit, die nach längerem Stehen salbenartige Konsistenz annahm. Die Substanz gab anfänglich mit Eisenchlorid eine blutrote Färbung. Kristallisations- und Destillationsversuche blieben erfolglos.

Grignard'scher Reaktionsversuch mit α-Bromessigsäureaethylester und Cetyloxalessigester.

5,0 gr Cetyloxalessigester (1 Mol) wurden in wasserfreiem Benzol gelöst und mit 2,0 gr α-Bromessigester versetzt. Die Lösung wurde auf 1,5 gr Zinkkupferpaar (in anderen Ansätzen auf Zink, dem Jod als Katalysator beigegeben war) gegossen und unter öfterem Umschütteln und schließlich schwachem Erwärmen 14 Tage (bzw. bis zu 5 Wochen) stehen gelassen. Die Lösung, in der sich mit der Zeit eine schlammig-graue Masse abgesetzt hatte, wurde mit Wasser und verdünnter Schwefelsäure versetzt. In einem Scheidetrichter wurde die wässrige Schicht von der des Benzols getrennt. Die Benzolschicht wurde mit Ammonsulfat, Natriumbicarbonat und Wasser durchgeschüttelt und über Natriumsulfat getrocknet. Das Benzol wurde im Vakuum abgesaugt und der Rückstand — ein gelb-weißer Körper — umkristallisiert, bis er bei 33° schmolz.

Verseifung des Esters:

Das Reaktionsprodukt wurde 2 Stunden lang mit alkoholischer Kalilauge auf dem Wasserbad zum Sieden erhitzt, und das ausgeschiedene Kaliumsalz abgesaugt. Nach dem Waschen mit Alkohol wurde das Salz mit verdünnter Schwefelsäure zerlegt, wobei ein weißer Körper ausfiel. Dieser stellte sich nach einigem Umkristallisieren aus Alkohol als Stearinsäure heraus.

α-Bromsterarinsäureaethylester:

2,0 gr roter Phosphor wurden nach mehrmaligem Waschen und Trocknen mit 50,0 gr Stearinsäure innig gemischt. Zu dieser Mischung wurden langsam unter Umschütteln 100,0 gr Brom aus einem Tropftrichter zugelassen. Der Bromzufluß wurde so reguliert, daß die Dämpfe im Steigrohr stets gelb — nie rot — blieben. Als sich die starke Bromwasserstoffentwicklung allmählich verlangsamte, wurde das Reaktionsgemisch langsam bis auf 90° erwärmt. Dann wurde das noch vorhandene Brom abdestilliert und das zurückgebliebene dunkel-rotbraune Öl sofort auf Ester verarbeitet.

Das Reaktionsprodukt wurde in 25,0 gr absoluten Alkohol gegossen, wobei eine starke Erwärmung einsetzte. Die alkoholische Lösung wurde mit viel Wasser versetzt, sodaß sich der bromierte Ester als schweres gelbes Öl absetzte. Dieses wurde verschiedene Male mit Wasser durchgeschüttelt und gewaschen. Nach einigen Stunden erstarrte das Öl unter Wasser zu einem festen Kristallkuchen, der abgesaugt wurde. Die Masse wurde mit Tierkohle in Ligroin gekocht, und die Lösung nach dem Filtrieren zum Verdunsten stehen gelassen. Es hinterblieb ein gelblicher Kristallbrei, der durch Verreiben mit Ligroin und Aufstreichen auf Ton gereinigt wurde. Nach vorsichtigem Umkristallisieren aus Alkohol wurde der α-Bromstearinsäureester als weiße kristallinische Masse gewonnen, die bei 33°—34,5° schmolz.

Brombestimmung: Berechnet 0,0025 Br. Gefunden: 0,0022 Br.

Grignard'scher Reaktionsversuch mit α-Bromstearinsäureaethylester und Oxalessigester.

3,0 gr α-Bromstearinsäureester wurden in wasserfreiem Benzol gelöst und 1,4 gr Oxalessigester hinzugefügt. Die Mischung wurde auf 1,0 gr frisch hergestelltes Zinkkupferpaar gegossen (bei anderen

Ansätzen auf Zinkfeilspäne mit einem Kristall Jod als Katalysator). Nach 8 Tagen (zum Teil nach 5 Wochen) wurde mehrere Stunden lang auf 60° erwärmt und die Flüssigkeit, in der sich eine schlammig-graue Masse abgesetzt hatte, mit Wasser und verdünnter Schwefelsäure versetzt. Die Benzolschicht wurde von der wässrigen Schicht im Scheidetrichter getrennt und mit Ammonsulfat, Natriumbicarbonat und schließlich mit Wasser durchgeschüttelt. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat wurde das Benzol im Vakuum abgesaugt. Es hinterblieb ein gelb-braunes Öl, das beim Einstellen in kaltes Wasser erstarrte. Der Körper wurde sofort verseift.

Verseifung des Esters:

Das Reaktionsprodukt wurde mit 18,0 gr 10%iger Kalilauge 2 Stunden lang am Rückflußkühler auf dem Wasserbad gekocht, und das entstandene Kaliumsalz abgesaugt. Nach dem Waschen mit Alkohol wurde es durch Erwärmen mit verdünnter Schwefelsäure zerlegt. Die restierende Säure begann bei 70° zu schmelzen zu einer gelblichen Flüssigkeit, die bei etwa 120° klar wurde.

Daher wurde eine fraktionierte Ausschüttelung vorgenommen. 0,9 gr Säure wurden durch Erwärmen in 2,8 gr n/10 Kalilauge gelöst, und die Lösung mit Äther ausgeschüttelt. Hierbei bildete sich in der Mitte eine Emulsionsschicht. Die wässrige untere Phase wurde abgelassen und der Rest noch einmal mit Wasser durchgeschüttelt. Die vereinigten wässrigen Auszüge wurden mit Äther und 4 mal mit je 5 ccm n/10 Salzsäure geschüttelt. Die vier Fraktionen der ätherischen Lösung wurden über Natriumsulfat getrocknet. Die zurückgebliebene Säure erwies sich in allen vier Fällen als Stearinsäure.

α,α'-Dibrombernsteinsäure:

In einer Glasstopfenflasche wurden 10,0 gr Fumarsäure mit 4 ccm Wasser und 13,8 gr Brom versetzt. Dann wurde die Mischung im Wasserbad schnell auf 100° erhitzt und etwa ½ Stunde lang im Sieden erhalten. Nach dem Erkalten wurde die Dibrombernsteinsäure scharf abgesaugt und mit wenig Wasser vorsichtig gewaschen. Sie schmolz im geschlossenen Röhrchen bei 255°—256°. Ausbeute 19,6 gr reine Säure.

Diaethylester der α,α'-Dibrombernsteinsäure:

19,0 gr Säure wurden in 45,0 gr absolutem Alkohol gelöst und in die Lösung solange konzentrierte Schwefelsäure tropfenweise eingetragen, bis noch beim Umschütteln die durch den Schwefelsäurezusatz niederfallende Dibrombernsteinsäure wieder verschwindet. Sobald dies nicht mehr der Fall war, wurde die trübe Flüssigkeit, die sich bei der eben beschriebenen Operation stark erwärmt hatte, noch 4 Stunden lang auf dem Wasserbad am Rückflußkühler gekocht. Nach dem Erkalten der Flüssigkeit schied sich der Ester in langen Kristallen ab, die abgesaugt und gewaschen wurden. Der Ester schmolz bei 58°.

Cetylmalonsäurediaethylester:

1.6 gr metallisches Natrium wurde in ca. 25,0 gr absolutem Alkohol gelöst und zu der erkalteten Lösung 11,3 gr Malonsäurediaethylester gegeben. Zu der Mischung wurden portionsweise 25,0 gr Cetyljodid zugegeben und der Kolben, auf den ein Rückflußkühler aufgesetzt war, etwa eine Stunde lang auf dem Wasserbad erhitzt, Dann wurde der Alkohol abdestilliert und der zurückbleibende Sirup mit Wasser versetzt, um Jodnatrium zu entfernen. Der Ester, der mit Wasser eine Emulsion bildete, wurde mittels Äther herausgeholt. Die Ätherlösung wurde über Natriumsulfat getrocknet und der Äther abdesilliert. Die letzten Spuren Äther wurden durch Erwärmen im offenen Kölbchen auf dem Wasserbad vertrieben. Der Ester bildete ein klares, hellbraunes Öl von schwachem, süßlichem Geruch. In Eiswasser eingestellt erstarrte er zu einer leicht zerfließlichen Masse. Ausbeute 23,5 gr Cetylmalonester. Die Verseifung eines kleinen Teils des Esters ergab die bei etwa 120° schmelzende Säure.

Kupplungsversuch von α,α'-Dibrombernsteinsäurediaethylester mit Cetylmalonsäurediaethylester.

Zu einer erkalteten Lösung von 0,36 gr metallischem Natrium in 8,0 gr absolutem Alkohol wurden 6,0 gr Cetylmalonester gegeben. Nach Verlauf von einiger Zeit trübte sich die Flüssigkeit stark unter Bildung des Natriumsalzes. Dann wurde eine Lösung von 5,18 gr Dibrombernsteinsäureester in absolutem Alkohol zugefügt und die Mischung eine Stunde lang auf dem Wasserbad erwärmt. Allmählich konnte man eine Abscheidung von Natrium-

bromid feststellen und eine Farbveränderung von braun bis tiefrot. Vom ausgeschiedenen Natriumbromid wurde abfiltriert und der Alkohol des Filtrats abdestilliert, wobei noch eine weitere Abscheidung von Bromnatrium stattfand. Der Rückstand wurde mit Wasser versetzt, um die letzten Reste Bromnatrium in Lösung zu bringen. Die wässrige Flüssigkeit wurde mehrere Male mit Äther ausgeschüttelt. Hierbei nahm die Ätherschicht eine blutrote Färbung an. Dann wurde mit Natriumbicarbonat geschüttelt, wobei die rote Farbe völlig verschwand. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat wurde der Äther abdestilliert. Es hinterblieb eine braunrote ölige Flüssigkeit (7,0 gr), die beim Einstellen in kaltes Wasser salbenartig fest wurde. Um Zersetzung zu vermeiden, wurde von Destillationsversuchen abgesehen und sofort verseift.

Verseifung des Esters:

Eine Lösung von 2,8 gr Kalium causticum in 28,0 gr absolutem Alkohol wurde mit 7,0 gr Reaktionsprodukt versetzt und 8 Stunden lang auf einem Baboblech zum Sieden erhitzt. Das gebildete Kaliumsalz wurde abgesaugt, mit Alkohol gewaschen und mit verdünnter Schwefelsäure zerlegt.

Die Säure wurde abgesaugt und in Aceton gelöst. Hierbei blieb ein kleiner Teil umgelöst, der sich jedoch als anorganischer Bestandteil herausstellte. Die Acetonlösung wurde eingeengt und der sich abscheidende Körper nach mehrmaligem Umkristallisieren als Stearinsäure indentifiziert.

Die schwefelsaure Lösung wurde mehrere Male mit Äther ausgeschüttelt, die vereinigten Äthermengen eingeengt und über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abfiltrieren wurde die Lösung zum Verdunsten stehen gelassen. Der zurückbleibende Körper entfärbte Kaliumpermanganatlösung und erwies sich nach dem Umkristallisieren als Fumarsäure.

Kupplungsversuch von Oxalessigester und Cetylmalonsäureester bei Gegenwart von Piperidin.

5,0 gr Cetylmalonester wurden mit 2,4 gr Oxalessigester und 5 Tropfen Piperidin als Katalysator 5 Stunden lang auf dem Wasserbad am Rückflußkühler zum Sieden erhitzt. Die Lösung, die im Anfang grün gefärbt war, nahm später braun- bis rotbraune Färbung an. Mit der Zeit schied sich ein dunkelbraunes-rötliches

Öl ab. Die hellbraune obere Flüssigkeit (Teil I) wurde von dem dunklen Öl (Teil II) vorsichtig abgehoben und beide Teile getrennt weiter verarbeitet.

Verseifung von Teil I.

Bei einem Destillationsversuch im Vakuum gingen bei 15 m/m Druck und 75° Innentemperatur 2 Tropfen farblose Flüssigkeit über. Da selbst bei einer Außenbadtemperatur von 210° kein Destillat überging (also in dem Vakuumkolben kein Oxalessigester mehr vorhanden sein konnte), wurde die Destillation unterbrochen, um Zersetzungen zu vermeiden. Der Rückstand (5,4 gr) wurde sofort verseift.

3,0 gr dieses Esters wurden mit 1,8 gr Kalium causticum in wässriger konzentrierter Lösung in einer Porzellanschale versetzt und durch Umrühren gut gemischt. Nachdem die Masse einige Zeit auf dem Wasserbad erhitzt war, wurde sie sirupartig fest. Sie wurde mit Wasser versetzt und bildete hiermit eine trübe Seifenlösung. Nach dem Zusatz von Salzsäure schied sich ein gelblicher Körper aus, der sich nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Alkohol als Cetylmalonsäure herausstellte.

Verseifung von Teil II.

Die ölige, rotbraune Flüssigkeit (1,65 gr) wurde mit 1,2 gr Kaliumhydroxyd in 50% wässriger Lösung auf dem Wasserbad in einer Porzellanschale verseift. Das Verseifungsprodukt wurde mit Wasser aufgenommen und mit verdünnter Salzsäure versetzt. Es fielen geringe Mengen eines braun-gelben Körpers aus, der sich als Cetylmalonsäure nachweisen ließ. Das Auftreten dieses Körpers beruht darauf, daß die Trennung von Teil I und Teil II durch Abheben nicht ganz scharf vorgenommen werden konnte.

Die saure Flüssigkeit wurde 10 mal ausgeäthert, die Äthermengen vereinigt und über Natriumsulfat getrocknet. Beim Einengen trat deutlich der Geruch nach Essigsäure auf. Es hinterblieb ein nicht wägbarer Rückstand: voraussichtlich Verunreinigungen. Die salzsaure Flüssigkeit wurde mit Natriumacetat abgestumpft und mit Calciumchloridlösung versetzt. Das Calciumsalz wurde abgesaugt und mit verdünnter Salzsäure zerlegt. Die Flüssigkeit entfärbte Kaliumpermanganatlösung. Eine Probe ergab mit 0,2 gr Resorcin und Schwefelsäure unterschichtet beim vorsichtigen Erwärmen einen blauen Ring: Oxalsäure.

Kondensationsversuch von Fumarsäurediaethylester mit Cetylmalonsäurediaethylester.

0,22 gr metallisches Natrium wurden in 4,0 gr absolutem Alkohol gelöst und die erkaltete Lösung auf 3,8 gr Cetylmalonester gegossen. Nach einiger Zeit trübte sich die Flüssigkeit stark. Der Mischung wurde 1,7 gr Fumarsäureester zugegeben, wobei schwache Erwärmung auftrat und eine orangerote Färbung. Dann wurde 5 Stunden lang auf dem Wasserbade erhitzt, wobei sich die Flüssigkeit braunrot färbte. Nach dem Erkalten schied sich eine gelblich-braune Masse ab. Der Kolbeninhalt wurde mit viel Wasser und verdünnter Schwefelsäure versetzt; nach dem Umschütteln schwamm auf der sauren Lösung eine Ölschicht. Die Flüssigkeit wurde 4 mal ausgeäthert und die vereinigten Ätherlösungen über Natriumsulfat getrocknet. Der Äther wurde im Vakuum abgesaugt und es hinterblieb eine dunkelbraunrote Flüssigkeit vom Gewicht 5,7 gr.

Verseifung des Esters.

Das ölige Reaktionsprodukt (5,7 gr) wurde mit einer Mischung von 5,0 gr konzentrierter Salzsäure und 5,0 gr Wasser im Baboblech 22 Stunden lang zum Sieden erhitzt. Die oben schwimmende Ölschicht wurde abfiltriert, mit Äther aufgenommen und mit Natriumcarbonatlösung durchgeschüttelt.

Die abgelassene Natriumcarbonatlösung wurde mit Salzsäure versetzt, wobei sich ein grauer Körper abschied, der nach dem Kochen mit Tierkohle gelblich-weiße Farbe annahm. Er löste sich spielend in Äther und Aceton, nicht in Wasser. Eine qualitative Zeiselbestimmung ergab noch das Vorhandensein von Halbester. Daher wurde die Substanz in konzentrierter Schwefelsäure gelöst und dann Wasser bis zur Trübung zugefügt. Nach 1½stündigem Kochen schied sich neben verkohlter Substanz ein grauer Körper ab, der abgesaugt, ammoniakalisch gemacht und mit Tierkohle gekocht wurde. Nach dem Abfiltrieren und Ansäuren schied sich ein gallertartiger Körper aus, der mit Äther aufgenommen wurde. Nach dem Verdunsten des Äthers hinterblieb ein gelbweißer Körper von schmieriger Konsistenz, der nach langem Umkristallisieren auf den Schmelzpunkt 100°—120° zu bringen war, also sicher aus verunreinigter Cetylmalonsäure bestand.

Die von der oberen Natriumcarbonatlösung getrennte Ätherlösung wurde getrocknet und der Äther abdestilliert. Die zurück-

bleibende ölige Flüssigkeit (2,8 gr) wurde von neuem mit alkoholischem Kali verseift. Nach der üblichen Aufarbeitung wurde die Säure im Ölbad 15 Minuten lang auf 200° erhitzt, wobei Bläschenentwicklung auftrat. Nach einigem Umkristallisieren schmolz die Substanz bei 66°—68°, was Stearinsäure vermuten ließ.

Acetylendicarbonsäure:

25,0 gr α,α'-Dibrombernsteinsäure wurden in möglichst wenig heißem Alkohol gelöst und nach dem Erkalten mit einer Lösung von 20,0 gr Kaliumhydroxyd in 120,0 gr absolutem Alkohol portionsweise versetzt. Nach 1stündigem Sieden auf dem Wasserbad wurde der Niederschlag nach dem Abkühlen abgesaugt und mit kaltem Alkohol gewaschen. Die Substanz wurde in möglichst wenig Wasser gelöst, filtriert und mit Schwefelsäure (entsprechend 2,38 gr H_2SO_4) versetzt. Nach mehrstündigem Stehen wurde das Kaliumsalz mit überschüssiger Schwefelsäure zerlegt und die Flüssigkeit nach dem Abfiltrieren von der Fumarsäure 20 mal mit Äther extrahiert. Die vereinigten Ätherauszüge wurden durch Abdestillieren eingeengt und zum Verdunsten stehengelassen.

Die Säure schmolz bei 178°—179° und wurde nach den üblichen Bedingungen verestert.

Kondensationsversuch von Acetylendicarbonsäurediaethylester und Cetylmalonsäureester.

1,35 gr Cetylmalonester wurden mit 13,0 gr absolutem Äther und 0,1 gr granuliertem, frisch bereitetem Natrium versetzt und 15 Stunden lang stehengelassen. Der Mischung wurden tropfenweise eine Lösung von 0,6 gr Acetylendicarbonsäureester in 6,0 gr absolutem Äther zugefügt. Während 60 Stunden wurde die Mischung sich selbst überlassen, wobei sie eine dunkelbraunrote Farbe annahm. Dann wurde mit Wasser und verdünnter Schwefelsäure versetzt und 3 mal ausgeäthert. Die vereinigten Ätherauszüge wurden mit Natriumcarbonat geschüttelt und dann getrocknet. Nach dem Abdestillieren des Äthers hinterblieb eine rotbraune Flüssigkeit (1,0 gr), die sofort der Verseifung unterworfen wurde.

Verseifung des Esters:

1,0 gr Reaktionsprodukt wurde mit 5 ccm hochprozentiger Bromwasserstoffsäure versetzt und 2 Tage lang geschüttelt. Da

keine Veränderung eintrat, wurde die Mischung einige Stunden erhitzt und nach dem Erkalten 3 mal mit Äther ausgeschüttelt. Die Ätherlösung wurde mit Tierkohle gekocht, filtriert und mit Natriumcarbonat geschüttelt.

Nach dem Ansäuern der Natriumcarbonatlösung schieden sich geringe Mengen einer Substanz ab, die nach dem Trocknen salbenartig fest wurde.

Die von der Natriumcarbonatlösung getrennte Ätherlösung ergab nach dem Trocknen und Verdunsten eine Flüssigkeit, die nach kurzer Zeit gallertartig fest wurde.

Die vorliegende Arbeit wurde vom Winter-Semester 1926/27 bis zum Sommersemester 1929 im pharmazeutischen Institut der Universität Münster ausgeführt. Es ist mir eine angenehme Pflicht, meinem hochverehrten Lehrer,

Herrn Professor Dr. F. v. Bruchhausen

für sein großes Entgegenkommen und sein wohlwollendes Interesse an dem Fortgang der Arbeit auch an dieser Stelle meinen ergebensten Dank auszusprechen.

Lebenslauf.

Am 6. Juli 1903 wurde ich, Ullrich Klett, in Berent (Westpreußen) als Sohn des Katasterdirektors Hugo Klett geboren. Nach einjährigem Besuch der Volksschule in Berent kam ich mit der Versetzung meines Vaters nach Liegnitz an das städtische Gymnasium, das ich 1921 mit dem Zeugnis der Reife verließ. Vom April 1921 war ich als Praktikant in der Karthaus-Apotheke in Liegnitz tätig, bis ich im März 1923 dort meine pharmazeutische Vorprüfung bestand. Hiernach war ich 1 Jahr als Assistent in der Marien-Apotheke in Danzig tätig. Im Sommer-Semester 1924 begann ich mein Studium an der Universität Marburg. Am 26. April 1926 legte ich dort das pharmazeutische Staatsexamen mit dem Prädikat „gut" ab. Zwecks späterer Promotion setzte ich das Studium bis zum Beginn des Winter-Semesters 1926 an dem pharmazeutischen Institut in Marburg fort und folgte dann meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Prof. Dr. v. Bruchhausen, nach Münster. Bis zum Winter-Semester 1929 war ich hier mit der Anfertigung der vorliegenden Arbeit beschäftigt.

Die Approbation als Apotheker wurde mir im Mai 1928 erteilt.

Meine akademischen Lehrer waren:

in Marburg: v. Bruchhausen, Claussen, Gadamer, Nordhausen, Schäfer, Thiel.

in Münster: v. Bruchhausen, Ley.